

RANDOX

CYSTATÍN C

---



VČASNÉ HODNOTENIE RIZIKA ZLYHÁVANIA FUNKCIE OBLIČIEK  
POUŽITÍM BIOMARKERU CYSTATÍN C

# Včasné hodnotenie rizika zlyhávania funkcie obličiek použitím biomarkeru Cystatín C

## I. OPIS

Ochorenie obličiek predstavuje obrovskú zdravotnú krízu celosvetovo, ktorá zvyšuje náklady na zdravotnú starostlivosť, úmrtnosť a chorobnosť. Celosvetové rozšírenie CKD (chronic kidney disease - chronické ochorenie obličiek) sa zvyšovalo počas krátkej doby života. V roku 2016 bolo 1 z 10, čo zodpovedá 10 % celosvetovej populácie, identifikovaných s chronickým ochorením obličiek s najvyšším rozšírením zaznamenaným v Európe, na Strednom východe, vo východnej Ázii a Latinskej Amerike, odhadom na 12 % a najnižšie rozšírenie bolo v južnej Ázii, 7 %<sup>1</sup>.

Včasné hodnotenie rizika funkcie obličiek je nevyhnutné. V roku 1990 bolo ochorenie CKD v štúdií Global Burden of Disease<sup>2</sup> zaradené medzi 27. vedúcu príčinu smrti, ktorá stúpila na 18. miesto<sup>3</sup> v roku 2010, na 13. v roku 2013<sup>(2)</sup> a na 12. v roku 2015. Od roku 2005 do roku 2015 celková miera úmrtnosti na CKD vzrástla o 31.7 %, čo predstavuje v roku 2015

celosvetovo 1.1 milióna úmrtí<sup>4</sup>.

Roky života stratené kvôli CKD (YLL) sa medzi rokmi 2005 a 2015 významne zvýšili v porovnaní s kardiovaskulárnym ochorením (CVD) a chronickým obštrukčným ochorením pľúc (COPD). V tomto časovom pásme sa CKD YLL zvýšila o 18.4 %, zatiaľ čo CVD o COPD klesli o 10.2 %, respektívne 3 %<sup>4</sup>.

Priťaženie CKD možno pripísať obezite a cukrovke. Zhoršenie diabetického obličkového ochorenia medzi rokmi 2005 a 2015 sa globálne zvýšilo o 39.5%, čo sa zhoduje s vyšším zhoršením CKD<sup>4</sup>.

Miere zhoršenia, úmrtnosti a chorobnosti CKD môže byť zabránené a progresia ochorenia sa môže zastaviť alebo spomaliť včasnou diagnostikou a liečbou<sup>3</sup>.

## 2. CKD KLASIFIKÁCIA

Moderná klasifikácia funkcie obličiek je založená na odhadovanom GFR (eGFR), ktorý klasifikuje CKD do 5 štádií<sup>5</sup>.

V roku 2004 Národný Inštitút pre zdravotnú starostlivosť a zdravie (NICE) aktualizoval klasifikáciu CKD tak, aby obsahovala pomer albumín:kreatinín (ACR). Tento pomer indikuje úroveň proteinúrie, čo pomáha pri stratifikácii rizika pacientov, keďže testovanie vychádzajúce iba z eGFR môže spôsobiť falošne nízke výsledky eGFR u pacientov s takmer normálnou funkciou<sup>6</sup>.

eGFR je klasifikované ako G1-G5 v závislosti od úrovne zostávajúcej funkcie obličiek a ACR je klasifikované ako A1-A3 v závislosti od úrovne prítomnej proteinúrie (viď.obrázok 1)<sup>5</sup>.

Obrázok 1: Klasifikácia chronického ochorenia obličiek použitím GFR a ACR kategórií<sup>5</sup>.

GFR a ACR kategórie a riziko nepriaznivých výsledkov			Kategórie ACR (mg/mmol), opis a rozsah		
			<3	3-30	>30
			Normálne až mierne zvýšené	Mierne zvýšené	Výrazne zvýšené
			A1	A2	A3
Kategorije GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ), opis a rozsah	≥90	G1	Ziadne ochorenie CKD pri absencii markerov poškodenia obličiek		
	Normálne a vysoké				
	60-89	G2			
	Mierne zníženie týkajúce sa normálneho rozsahu pre mladých a dospelých				
	45-59	G3a <sup>1</sup>			
	Mierne až stredne ťažké zníženie				
	30-44	G3b			
Mierne až ťažké zníženie					
15-29	G4				
Výrazné zníženie					
<15	G5				
Zlyhanie obličiek					

Zvyšujúce sa riziko

Zvyšujúce sa riziko

Obrázok 1 vľavo ukazuje, že najzávažnejšie štádium CKD je založené na nízkych hladinách zostávajúcej funkcie obličiek (vyššia kategória GFR) v kombinácii s väčším množstvom proteínu prítomného v moči (vyššia kategória ACR). Napríklad pacient s eGFR 14 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> a ACR 35 mg/mmol má CKD G5A3, čo znamená, že štádiom CKD je zlyhanie obličiek a hladina proteinúrie sa výrazne zvyšuje<sup>5,6</sup>.

Zväznenie použitia eGFR Cystatínu C pre ľudí s CKD G3aA1 Skratky: ACR, albumín:kreatinín pomer; CKD, chronické ochorenie obličiek; GFR, rýchlosť glomerulárnej filtrácie

Prispôbené s povolením od Ochorenia Obličiek: Zlepšovanie globálnych výsledkov (KDIGO) CKD Pracovná skupina (2013) KDIGO 2012 na hodnotenie a riadenie chronického ochorenia obličiek. Kidney International (Suppl.3): 1-150

### 3. NEDOSTATKY TRADIČNÝCH BIOMARKEROV CKD

Najčastejšie používaným skriningovým testom na poškodenie obličiek je kreatinín. Pri testovaní na CKD s použitím kreatinínu sa musia vziať do úvahy určité faktory, vrátane veku, pohlavia, etnicity a svalovej hmoty. Preto budú muži a ženy čiernej rasy vykazovať vyššiu hladinu kreatinínu v porovnaní s mužmi a ženami bielej rasy <sup>7</sup>.

Sérový kreatinín nie je primeraným skriningovým testom na poškodenie obličiek u starších ľudí (vo veku 65 rokov a viac) z dôvodu zníženej svalovej hmoty. Preto sú pacienti nesprávne diagnostikovaní, takže pacienti so závažným zlyhaním obličiek dostávajú suboptimálnu starostlivosť <sup>8</sup>.

Z prieskumu biomarkerov CKD v roku 2011 vyplynulo, že proteinúria je najcitlivejším ukazovateľom progresie CKD, najmä ak sa používa s eGFR, avšak je potrebný skorší a citlivejší biomarker <sup>9</sup>.

Hlavnou nevýhodou použitia kreatinínu na skrining poškodenia obličiek je to, že až 50 % funkcie obličiek sa môže stratiť skôr, ako sa zistia významné hladiny kreatinínu, pretože kreatinín nie je citlivý na malé zmeny GFR. V dôsledku toho sa liečba neposkytuje vo vhodnom čase, ktorý môže byť fatálny, a preto je životne dôležitý skorší a citlivejší biomarker pre funkciu obličiek <sup>10</sup>.

### 4. CYSTATÍN C A JEHO APLIKÁCIA PRI CKD

#### A. KLINICKÝ VÝZNAM

Cystatín C je malý (13 kDa) cysteínový proteínázový inhibítor, ktorý produkujú všetky jadrové bunky konštantnou rýchlosťou. Cystatín C prechádza krvným riečiskom do obličiek, kde je voľne filtrovaný glomerulárnou membránou, vstrebávaný a úplne katabolizovaný proximálnymi obličkovými tubulami. Preto je Cystatín C ideálnym biomarkerom funkcie GFR <sup>11</sup>.

#### B. APLIKÁCIA NA CKD

1. Klinické hodnotenie sérového cystatínu C a kreatinínu u pacientov s chronickým ochorením obličiek: meta-analýza (2013) <sup>12</sup>.

V meta-analýzovej štúdií sa preštudovali početné zdroje, vrátane databáz China National Knowledge Infrastructure, PubMed®, Google Scholar a Cochrane Library, aby sa identifikovali randomizované kontrolované štúdie, ktoré určujú diagnostickú hodnotu cystatínu C a kreatinínu, na odhadovanie GFR u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Sedemnást' štúdií splnilo toto inkluzívne kritérium celkovo opisujúc 2121 pacientov s CKD. Štúdia meta-analýzy zistila, že Cystatín C bol pri určovaní GFR špecifickejší ako kreatinín.

2. Sérový cystatín C ako marker renálnej funkcie pri detekcii skorého akútneho zlyhávania obličiek (2013) <sup>13</sup>

Táto štúdia hodnotila 200 zdravých jedincov a 130 jedincov s akútnym poškodením obličiek (AKI). Štúdia skúmala hladiny kreatinínu v sére a sérového cystatínu C u subjektov s AKI, aby sa stanovila relevantnosť kreatinínu aj cystatínu C v počiatočných štádiách AKI. Štúdia zistila, že 56.2 % pacientov s AKI má normálnu hladinu kreatinínu, avšak hladiny cystatínu C boli zvýšené, čo označujeme ako "Kreatinínový slepý rozsah". Hladina cystatínu C je zvýšená oveľa skôr ako hladiny kreatinínu. Na základe toho je cystatín C citlivejší marker pre AKI v porovnaní s kreatinínom a cystatín C nemá slepú oblasť.

3. Chronické ochorenie obličiek u dospelých: hodnotenie a liečba (2015) <sup>14</sup>.

NICE aktualizovala chronické ochorenie obličiek u dospelých: usmernenia pre hodnotenie a riadenie, odporúčajúce testovanie na cystatín C z dôvodu jeho vyššej špecificity pre významné výsledky ochorenia, ako sú tie, ktoré sú založené na kreatiníne. Merania eGFR cystatínu C ako také významne zníži počet pacientov, u ktorých je nesprávne diagnostikovaná choroba obličiek, čím sa zníži celková záťaž CKD. NICE tiež odporúča používať eGFR cystatínu C, ak má pacient kreatinín eGFR 45-53 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, ktorý je udržiavaný minimálne 90 dní a nie je prítomná žiadna proteinúria alebo iný ukazovateľ ochorenia obličiek.

4. Cystatín C je nevyhnutný na hodnotenie ochorenia obličiek (2017) <sup>15</sup>

Systematické vyhľadávanie literatúry našlo 3 500 výskumov cystatínu C ako markera GFR. Tieto výskumy dospeli k záveru, že cystatín C by mal byť neoddeliteľnou súčasťou analytického spektra na optimálne vyhodnotenie CKD, pretože cystatín C nezávisí od zloženia tela, na rozdiel od kreatinínu, kde svalová hmotá má silný vplyv. Štúdie dospeli k záveru, že eGFR cystatínu C bol významne lepší ako eGFR kreatinínu, avšak použitím oboch sa zlepšili odhady GFR.

## C. POCHYBNOSTI PRI ZAVEDENÍ TESTU

Je pravdepodobné, že tím primárnej starostlivosti si nie je taký istý, kedy požiadať o test na Cystatín C, pretože testovanie na cystatín C je novým odporúčaním. Test cystatínu C nemusí byť dostupný na všetkých územiach. Finančný dosah tiež vyvolal obavy z používania cystatínu C ako dodatočného testu, pretože niektoré laboratória môžu potrebovať investície do odbornej prípravy<sup>14</sup>. Klinické výsledky rozšírenia dostupnosti cystatínu C môžu byť pre lekárov mimoriadne cenné, pretože:

- » Testovanie cystatínu C sa vo všeobecnosti vyžaduje iba raz pre pacienta, na ktorého nemá vplyv rasa, pohlavie, vek alebo svalová hmota<sup>15</sup>.
- » Na rozdiel od kreatinínu cystatín C nemá "slepú oblasť", čo umožňuje skoršiu diagnostiku CKD<sup>13</sup>.
- » Cystatín C je lepším testom ako kreatinín, pretože pri testovaní s kreatinínom nie sú okamžite zrejmé akútne zmeny funkcie obličiek<sup>16</sup>.
- » U pacientov po transplantácii obličiek sa uvádza, že cystatín C je citlivejší na detekciu zníženia GFR a oneskoreného fungovania štepu v porovnaní s kreatinínom, čo poskytuje možnosť včasného zásahu<sup>16</sup>.
- » Niektoré skupiny pacientov budú mať veľký úžitok z včasného zistenia renálnych funkcií vrátane pacientov s miernym až stredným ochorením obličiek, cirhózy pečene, transplantátov obličiek, poranení miechy, cukrovky a starších osôb<sup>17</sup>.

Ak sa pomocou meraní cystatínu C zistilo riziko ochorenia obličiek, odporúča sa ako prvé upraviť životosprávu, aby sa zabránilo ďalšiemu poklesu funkcie obličiek<sup>18</sup>.

---

## 5. METÓDY POUŽÍVANÉ NA MERANIE CYSTATÍNU C

V minulosti na meranie hladiny cystatínu C bola k dispozícii iba jediná metóda, a to ELISA metóda. Dnes sú k dispozícii automatizované metódy, poskytujúce množstvo výhod pre laboratórium.

### EFEKTÍVNOSŤ

V laboratóriu je použitie ELISA metódy na klinické testovanie obzvlášť náročné na čas a personál, pričom manuálne testovanie je finančne nákladné. Prechod od tejto metódy k automatizovanej metóde je podstatne časovo efektívnejší. Význam zabezpečenia kvality v testovacích postupoch a dôvery vo výsledkoch pacientov je kľúčovým faktorom pri vykonávaní automatizovaných biochemických testov oproti manuálnym technikám ELISA. Riziko chýb a kontaminácie vzoriek, a teda ohrozenie výsledkov pacienta, je výrazne znížené použitím automatizovaných metód na rozdiel od manuálnych metód.

### EXPANZIA

Automatizované biochemické metódy umožňujú laboratóriám ľahko rozšíriť svoje testovacie menu, čo umožňuje zahrnutie cystatínu C do rutinných testovacích panelov kvôli zníženej manuálnej práci. Automatizované biochemické testy zvyšujú rozsahy testov, čo umožňuje podrobné profily testovania pacientov bez manuálnych obmedzení zavedených technikami ELISA.

Spoločnosť Randox je v súčasnosti jednou z mála diagnostických výrobcov, ktorí ponúkajú na celom svete automatizovaný biochemický test na meranie cystatínu C.

---

## 6. RANDOX AUTOMATIZOVANÝ TEST CYSTATÍNU C

Test cystatínu C od spoločnosti Randox je latex enhanced imunoturbidimetrický test poskytujúci množstvo kľúčových výhod:

- » Špecifický produkt od spoločnosti Randox, ktorá ako jedna z mála ponúka test cystatínu C ako automatizovaný biochemický test
- » Automatizovaný test, ktorý nahrádza nepohodlnosť a časovú náročnosť spojenú s tradičným ELISA testovaním
- » Dostupné sú aplikácie pre široké spektrum automatizovaných biochemických analyzátorov zabezpečujúce jednoduché nastavenie a spoľahlivosť výsledkov
- » Kvapalné reagenty pripravené na použitie pre jednoduchú a pohodlnú analýzu
- » Latex-enhanced imunoturbidimetrická metóda poskytujúca vynikajúcu výkonnosť
- » Rozsiahly merací rozsah na meranie klinicky relevantných výsledkov
- » Komplementárne kontroly kvality a kalibrátory poskytujúce kompletný testovací balík
- » Obmedzená interferencia na bilirubín, hemoglobín, Intralipid® a triglyceridy
- » Cystatín C nie je ovplyvňovaný "slepou oblasťou" ako kreatinín vďaka senzitivite cystatínu C na malé zmeny pri GFR umožňujúce včasnú detekciu zlyhania obličiek.
- » Korelačný koeficient  $r = 1.00$  v porovnaní so štandardnými metódami.

Test cystatínu C od spoločnosti Randox ponúka vylepšenú metódu na hodnotenie funkcie obličiek kombinovanú s vhodným formátom na rutinné klinické použitie, čo lekárom umožňuje presne vyhodnotiť rizikových pacientov.

## 7. ZÁVER

Chronické ochorenie obličiek sa stalo globálnou zdravotnou záťažou. V stredne rozvinutých krajinách predstavuje CKD obrovské finančné zaťaženie. V 112 krajinách dochádza k úmrtiu viac ako 1 milióna ľudí ročne, pretože si títo pacienti nemohli dovoliť platiť za liečbu<sup>3</sup>.

Včasnú hodnotenie rizika CKD je dôležité nielen kvôli zdravotným dôsledkom spojených s CKD, ale aj kvôli finančnému zaťaženiu liečby pacientov s CKD, ich rodín a systémov zdravotnej starostlivosti a národnej ekonomiky v dôsledku priamych zdravotných nákladov, straty práce a mzdy<sup>3</sup>.

Vzhľadom na obmedzenia tradičného hodnotenia rizika CKD je zrejmé, že vylepšená metóda na hodnotenie tohto rizika v kombinácii s vhodným formátom na rutinné klinické použitie umožní lekárom presne vyhodnotiť a diagnostikovať viac pacientov.

Testovanie cystatínu C ešte nie je vo väčšine laboratórií na celom svete bežným testom, a preto nie je k dispozícii mnohým klinickým lekárom. Hoci klinické výsledky tohto testu, ktoré sa stávajú dostupnými, by mohli byť veľmi prospešné, čo by umožnilo včasné zistenie poškodenia obličiek.

Latex-enhanced imunoturbidimetrický test Cystatín C od spoločnosti Randox ponúka vylepšenú metódu na hodnotenie rizika CKD v kombinácii s vhodným formátom na rutinné klinické použitie na včasné vyhodnotenie rizikových pacientov. Spoločnosť Randox je v súčasnosti jednou z mála diagnostických výrobcov, ktorí ponúkajú na celom svete automatizovaný biochemický test na meranie cystatínu C.

## REFERENCIE

1. Bello, AK, et al. Global Kidney Health Atlas: A report by the Internal Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe. Brussels : Internal Society of Nephrology, 2017.
2. Bikbov, Boris. Chronic kidney disease: impact on the global burden of mortality and morbidity. *The Lancet*. [Online] 2015. <http://www.thelancet.com/campaigns/kidney/updates/chronic-kidney-disease-impact-on-global-burden-of-mortality-and-morbidity>.
3. National Kidney Foundation. Global Facts: About Kidney Disease. National Kidney Foundation. [Online] National Kidney Foundation, 2015. [https://www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about-kidney-disease#\\_ENREF\\_1](https://www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about-kidney-disease#_ENREF_1).
4. Neuen, Brendon Lange, et al. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda. s.l. : BMJ Global Health, 2017.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management: 1 Recommendations. National Institute for Health and Care Excellence. [Online] January 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/chapter/1-recommendations#classification-of-chronic-kidney-disease-2>.
6. The Renal Association. CKD stages. The Renal Association. [Online] no date. <https://renal.org/information-resources/the-uk-eckd-guide/ckd-stages/>.
7. Lascano, Martin E and Poggio, Emilio D. Kidney Function Assessment by Creatinine-Based Estimation Equations. Cleveland Clinic. [Online] August 2010. [Cited: 16 May 2018.] <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/nephrology/kidney-function/>.
8. Swedko, Peter J, et al. Serum Creatinine Is an Inadequate Screening Test for Renal Failure in Elderly Patients. Research Gate. [Online] February 2003. [Cited: 6 May 2018.] [https://www.researchgate.net/publication/8243393\\_Serum\\_Creatinine\\_Is\\_an\\_Inadequate\\_Screening\\_Test\\_for\\_Renal\\_Failure\\_in\\_Elderly\\_Patients](https://www.researchgate.net/publication/8243393_Serum_Creatinine_Is_an_Inadequate_Screening_Test_for_Renal_Failure_in_Elderly_Patients).
9. Fassett, Robert G, et al. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. Science Direct. [Online] 2 October 2011. [Cited: 16 May 2018.] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815551399>.
10. Mishra, Umashankar. New technique developed to detect chronic kidney disease. Business Line. [Online] 07 May 2018. [Cited: 17 May 2018.] <https://www.thehindubusinessline.com/news/science/new-technique-to-detect-chronic-kidney-disease/article23803316.ece>.
11. Chew, Janice SC, et al. Cystatin C-A Paradigm of Evidence Based Laboratory Medicine. NCBI. [Online] 29 May 2008. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2533150/>.
12. Zhang, M, et al. Clinical evaluation of serum cystatin C and creatinint in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. NCBI. [Online] 04 August 2013. [Cited: 19 April 2018.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=23760917>.
13. Nephrol, Indian J. Serum cystain C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. NCBI. [Online] 23 May 2013. [Cited: 19 April 2018.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3692142/>.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management: 2 Implementation: getting started. NICE. [Online] January 2015. [Cited: 19 April 2018.] <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/chapter/implementation-getting-started>.
15. Grubb, Anders. Cystatin C is Indispensable for Evaluation of Kidney Disease. NCBI. [Online] 28 December 2017. [Cited: 19 April 2018.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5746836/>.
16. National Kidney Foundation. Cystatin C: What is its role in estimating GFR? National Kidney Foundation. [Online] 23 April 2008. [Cited: 24 April 2018.] [https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-0204\\_GA\\_CystatinC.pdf](https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-0204_GA_CystatinC.pdf).
17. Woo, Kwang-Sook, et al. Clinical Usefulness of Serum Cystatin C as a Marker of Renal Function. NCBI. [Online] 20 Auguts 2014. [Cited: 24 April 2018.]
18. NHS. Chronic kidney disease. HNS. [Online] 15 August 2016. [Cited: 14 April 2018.] <https://www.nhs.uk/conditions/kidney-disease/treatment/#lifestyle-changes>.
19. Herget-Rosenthal, S, et al. Early Detection of Acute Renal Failure by Serum Cystatin C: A New Opportunity for a Hepatologist. Wiley Online Library. [Online] June 2005. [Cited: 19 April 2018.] <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/lt.20422>.



## POZNÁMKY:

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

**RANDOX**  
REAGENTS



Copyright © 2019 Randox Laboratories Ltd. All rights Reserved. VAT number: GB 151682708. Product availability may vary from country to country. Some products may be for Research Use Only. For more information on product application and availability, please contact your local Randox Representative.